정신과 약물의 대사 : 성과 관련된 주제

홍 현 주·김 찬 형
연세대학교 의과대학 정신과학교실

ABSTRACT

Psychotropics Metabolism : Gender-Related Issues

Hyun Ju Hong, MD and Chan-Hyung Kim, MD
Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

There are significant gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medications. Gender differences in pharmacokinetics such as drug absorption, bioavailability, drug distribution, drug metabolism, and elimination have clinical implications in terms of plasma levels, drug half-lives, side effects and toxicity. Women and men also show different pharmacodynamic response to a variety of drugs. Additionally female-specific issues such as pregnancy, menopause, oral contraceptive use and menstruation may also have profound effects on drug metabolism. These and other gender-related issues are considered in this article. Gender differences in drug metabolism have the potential to affect appropriate dosing, effectiveness and toxicity. Further research is needed to determine the scope and significance of these sex differences. (**Korean J Psychopharmacol 2003;14(4):330-335**)

KEY WORDS : Gender · Psychotropic metabolism.

서 론

최근 전세계적으로 여성에 대한 관심이 증가하고 우리나라에서도 여성부가 신설되고 여성을 겨냥한 특화된 서비스가 각광을 받는 등 여성 특유한 영역에 대해 관심이 높아지고 있다. 의학 영역 또한 성에 따른 질병의 차이, 치료의 차이와 같은 주제에 대한 연구가 많아졌으며 정신과 질환 중에서는 산후 우울증, 생리 전 증후군과 같은 여성 특유의 질환에 대한 이해가 높아지면서, 여성 특이적 질병 생리와 치료에 대한 관심이 고조되고 있다. 하지만 정말 여성 특유의 생리학적인 모습이 어떤 식으로 연구나 진료에 영향을 주는지에 대해서는 최근에서야 조금씩 알려지고 있다. 사실 2차 대전 이후부터 최근까지 임상연구와 약물연구실험에 여성은 연구대상으로 배제되어 왔다. 임상실험으로 인한 부작용이 태아에게 나쁜 영향을 줄 수 있다는 점과 여성의 주기적인 호르몬 변화 때문에 연구대상으로는 다소 불안정하다고 판단되었기 때문이다. 그렇기에 남녀 모두에게 발병하는 질환의 연구의 2/3이상이 남성을 대상으로만 이루어졌으며 많은 과학자들은 여성은 남성의 축소라는 가정 하에 연구를 진행하였다. 그러나 남성과 여성의 생리는 사실 여러 부분에서 다르기에 성에 따라 질병을 다르게 경험하며 위험인

본 논문의 요지는 2002년 10월 25일 개최된 2002년도 대한신경정신의학회 추계학술대회에서 발표되었음.
교신저자 : 김찬형, 135 - 720 서울 강남구 도곡동 146 - 92
연세대학교 의과대학 정신과학교실
전화 : (02) 3497 - 3340 · 전송 : (02) 3462 - 4304
E - mail : spr88@yumc.yonsei.ac.kr

자, 증상, 예후 또한 다르다.[1] 여성과 남성은 몸의 크기나 생김새, 골격구조 뿐 아니라, 내부 장기의 크기나 기능, 뇌의 크기나 신경전달계에 이르기까지 다양한 차이가 존재한다. 이러한 본질적인 차이에는 에스트로겐과 테스토스테론이라는 성호르몬의 역할을 들 수 있다. 여성 호르몬인 에스트로겐은 뇌 발달에도 중요한 역할을 하며 인지기능, 기억력, 학습의 영역까지 차이를 야기한다.[2]

만일 이러한 구조적, 생리적인 차이 때문에 약력학적인 또는 약동학적인 면에서도 성에 따른 차이가 존재한다면 정신과적 약물치료의 경우에도 성에 따라 약물의 용량, 반응, 부작용에 대해서도 차이가 날 것이다. 사실 약물의 흡수, 생물학적 이용도, 분포, 대사, 배설을 포함하는 약동학적인 면에서도 성 차이가 존재함이 알려져 있으며 약물의 농도는 생체내의 여성 호르몬에 의해 또는 외부의 호르몬에 의해 변화될 수도 있다. 그렇다면 이와 같은 차이 때문에 여성환자에게 약물을 처방할 때에는 과연 여성 생리에 특유하게 약물의 용량 등을 변화시켜야 할 것인지에 대한 문제는 중요하다. 이에 저자들은 성에 따른 약력학적, 약동학적인 차이와 함께 생리주기나 임신처럼 여성 특유의 호르몬의 변화가 미치는 약물의 대사에 미치는 영향을 고찰하고자 한다.

1. 약물의 제거 및 반감기(Clearance and Half-Life)

체조직 구성의 남녀 차이는 약물의 반감기에 영향을 준다. 체지방의 구성은 젊은 남성의 경우 18%, 젊은 여성은 33%, 나이가 든 남성은 36%, 나이가 든 여성은 48%로 차이가 난다.[3] 이러한 차이는 직접적으로 분포용적(volume of distribution)에 영향을 주며 약물의 제거(clearance)에는 역으로 관련되어 있다. 그렇기 때문에 지용성 약물의 경우 여성에게서 더 긴 반감기를 가지며 결국 남성과 여성의 투여 용량에 차이가 있을 수 있다.

2. 흡 수

몇몇 연구에서 위산(gastric acid)분비와 위 배출(gastric empting)에서 성 차이를 보고하였다. 여성은 남성에 비해 위산을 덜 분비하고 보다 천천히 위 배출이 일어난다고 한다.[4] 여성에서 천천히 위 배출이 일어나는 것은 성 호르몬, 특히 임신동안, 그리고 외부적인 호르몬의 사용과 관련되어 있다.[5] 결국 여성에서는 보다 많은 약물이 문맥순환(portal circulation)으로 유입되고 최고 농도에 도달하는 시간이 더 걸린다고 볼 수 있다. 또한 성에 따른 장의 효소의 차이도 약물의 대사에 영향을 미칠 수 있다. 장은 상당한 양의 cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4를 포함하고 있으며[6] CYP3A4의 성 차이는 특정 약물의 생체이용도(bioavailability)에 영향을 줄 수 있다. 하지만 이러한 성 차이가 많이 알려진 간에서의 활성도처럼 장에서도 영향을 줄 것인지에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.[7] 또한 여성에서는 뇌로 가는 혈액량은 15%정도 많기 때문에 정신과 약물의 경우 표지 수용체에 더 빨리 도달한다.

3. 분 포

약물의 분포는 약물의 생리화학적인 성질, 혈관과 조직의 분포, 제지방체중(lean body mass)에 대한 지방조직의 비율에 영향을 받는다. 성에 따른 약물의 분포의 차이는 근육과 지방 조직의 차이로 예측할 수 있다. 여성은 일반적으로 남성보다 체중이 덜 나가고 지방의 비율이 높다. 또한 여성은 생리주기 동안의 생리학적 변화, 호르몬의 변화, 수분과 전해질의 변화로 인해 수용성 약물의 분포가 변할 수 있다.[8] 예를 들면 생리 전에는 호르몬의 변화로 인해 수분과 전해질의 변화가 생기기 때문에 리튬의 용량을 증량할 필요가 있다. 또한 여성이 다이어트를 해서 갑작스러운 체중 감소를 경험하였다면 지용성 약물에 대한 분포가 갑자기 감소할 수 있다. 그러기에 다이어트 중인 여성은 갑작스런 약물의 부작용을 경험할 수 있다.

4. 단백질 결합

조직과 단백질 결합도 약물의 분포에 영향을 미칠 수 있다. 인간의 혈청에는 알부민, α1-acid glycoprotein (AAG), lipoprotein의 3가지 중요한 결합 단백질이 있다. 사실 대부분의 약물 결합에 관련있는 혈장 단백질인 알부민의 정도는 성에 영향을 받지는 않는다.[9] 하지만 AAG의 농도는 내인성 에스트로겐에 의해 감소하기 때문에 여성에게서는 약간 낮으며 기본적으로 AAG에 결합하는 많은 약물들이 성 특이적 결합을 하게 된다. 또한 lipoprotein과 corticosteroid binding globulin 또는 sex hormonebinding globulin과 같은 transport protein은 성에 의존적으로 특정 약물의 결합을 조절한다.[7][10]

5. 제거(Clearance)

신장에 의한 약물의 제거는 투과, 분비, 재흡수의 3단계로 나뉘어진다. 사구체 여과율(Glomerular Filtration Rate)은 일반적으로 여성보다는 남성에게서 높으나 이러한 차이는 사실 성에 따른 차이라기보다 체중에 대한 차이이다. 사구체 여과율은 체중과 직접적으로 관련이 있기에 남성에게서 더 높다.[11] 하지만 사구체 여과율에서도 체중과 관계없이 성 차이가 있을 수 있다. 남성은 여성보다 더 많은 크레아티닌을 형성하기 때문에 혈청 크레아티닌으로부터 사구체 여과율을 추정할 때는 반드시 성 차이를 고려해야 한다. 예를 들자면 혈청 크레아티닌의 농도에서 digoxine과 같은 약물의 농도를 계산하는 경우에는 성이 고려되어야 할 것이다.[12]

6. 대 사

남녀의 차이에 따른 약물대사의 차이는 성 관련한 영역의 연구에서 가장 주목을 받고 있는 부분이며 임상적으로는 약물의 농도와 효과, 부작용의 측면에서도 중요하다. 간의 P - 450 효소계는 약물 대사의 주요 경로이며[13] 이를 통해 복잡한 유기분자의 약물은 극성을 띤 물질로 변화되어 신장으로 배설되게 되고 이의 구조와 기능에는 성에 따른 차이가 존재한다. 정신과 약물은 20여개의 서로 다른 간효소에 의해 대사되며 이들 중에는 성 호르몬에 예민한 효소들도 있다.[14] 알코올의 대사에 관여하는 알코올 탈수소효소 ADH(alcohol dehydrogenase)의 경우에도 성에 따른 차이가 존재하는데 남성에 비해 적고 덜 활성화되기 때문에 여성에서는 보다 알코올이 천천히 대사되고 알코올 내성이 적다.

많은 isoenzyme으로 이루어진 CYP P450은 일반적으로 여성에게서 더 활성화된다고 하며 남성에서는 여성에 비해 나이에 따른 효소의 감소에 예민하다. Cytochrome P450 system의 60%는 3A4 isoenzyme으로 이루어져 있는데 정신과 약물 중에는 benzodiazepine, anticonvulsants, antidepressant의 대사를 담당하며(Nemeroff 1998)[15] 이의 활성도에는 성에 따른 차이가 존재한다. CYP3A4의 기질로 작용하는 nefazodone의 경우에는 같은 성이라고 하더라도 나이에 따른 대사의 차이가 있어 나이 든 여성보다 젊은 여성에게서 더 빨리 대사된다.[16] CYP3A4의 활성도에는 성에 따라서도 많은 차이가 나는데 젊은 남성에 비해 젊은 여성의 경우 CYP 3A4의 활성도는 40%나 높으며 이러한 차이에는 에스트로겐 또는 프로게스테론과 같은 호르몬의 작용과 관련이 있다.[17] 그렇기에 alprazolam, triazolam의 경우, 젊은 여성에게는 보다 반감기가 짧고 보다 자주 투약을 할 필요가 있다. 반면에 폐경 이후에는 CYP3A4의 활성도가 감소하게 되어 같은 사람에게 용량을 투여하더라도 약물의 부작용이 새롭게 나타날 수도 있다.[18]

isoenzyme 1A2 또한 성별에 따른 활성도의 차이가 있다. 이 체계는 cytochrome P450 체계로 대사되는 약물의 4%정도를 차지하는데 카페인, theophylline, imipramine, propranolol, estrogen이 기질로 작용하며 fluvoxamine과 estrogen이 억제제로 작용한다. 동물연구에서는 경구용 피임약 사용과 임신이 CYP1A2의 활성도를 감소시킨다고 알려져 있다.[19] theophylline과 카페인의 제거율 또한 여성호르몬의 영향을 받는데 estradiol이 최고도에 달하는 생리주기의 후기 황체기에 낮아진다고 한다.[20][21] 최근 한 연구에서는 폐경기 여성에서 카페인을 이용하여 에스트로겐 대체 치료가 cytochrome P450 1A2에 의한 대사에 미치는 영향을 조사하였다. 그 결과 에스트로겐에 노출되지 않은 군에서 의미있게 카페인의 대사율이 낮았다.[22] 폐경 전 여성에서는 남성에 비해 보다 높은 혈청 CYP1A2 기질과 fluvoxamine의 농도가 관찰되었으며 평균 혈청 농도는 여성에게서 두배 정도 높았다. 이러한 사실은 SSRI가 여성에서 더 높은 반응을 보인다는 것을 설명할 수 있다.[23] tacrine은 또 다른 CYP1A2의 기질이며 estradiol과 levonorgestrel에 영향을 받는다. Tacrine의 혈청 농도는 호르몬 대체요법을 시행받고 있는 여성에게서 높아지며[24] CYP 1A2 대사산물인 1 - hydroxytacrine은 감소한다.

Isoenzyme 2D6는 정신과에서 흔히 쓰이는 약물인 fluoxetine, paroxetine, venlafaxine, mirtazapine, imipramine, nortriptyline, haloperidol, perphenazine의 대사에 관여한다. CYP2D6의 억제자로 잘 알려진 약물은 fluphenazine, levopromazine, fluoxetine, norfluoxetine, paroxetine이다.[18] 초기 CYP2D6의 기질인 debrisoquine을 이용한 연구에서는 성 차이가 없다고 알려졌으나[25] 현재에는 성과 관련된 미묘한 차이가 있다고 알려져 있다. CYP2D6 활성도는 progesterone 농도가

높은 황체기 동안 감소하며 난소를 절제하여 estrogen과 progesterone withdrawal 이후에는 증가한다.[26]

isoenzyme 2C1의 기질 중 정신과 약물은 diazepam, propranolol, citalopram, TCA가 있다. 이 체계에 대한 성에 따른 차이는 복잡하고 기질에 따라 다르다. 예를 들면 diazepam의 전체 그리고 비결합 제거(total and unbound clearance)는 여성에게서 증가하지만[27] 또 다른 기질인 mephenytoin, mephobarbital, piroxicam의 경우엔 남성에서 보다 활성도가 증가한다.[25]

에스트로겐은 CYP1A2와 CYP3A4의 중요한 기질이며 약물대사의 전체적인 차이에서 중요한 역할을 한다. 에스트로겐은 serotonin과 norepinephrine을 상향조절(upregulate)하며 monoamine oxidase activity 를 억제한다.[28] 또한 dopamine을 조절하며 antipsychotics에 의한 산화성 세포 손상에 대항하는 작용을 하기 때문에 지연성 운동장애의 예방에 긍정적인 효과를 나타낼 수 있다.[29] 에스트로겐은 모든 연령의 성인 여성에게 피임제, 자궁내막증, 호르몬 대체 요법 등으로 사용되어지고 있다. CYP1A2와 CYP3A4의 기질로서 에스트로겐의 대사는 유도제 또는 억제제에 의해 영향을 받을 수 있으며 에스트로겐은 또한 CYP1A2의 대사를 억제하며 clozapine, fluvoxamine, caffein과 같은 기질에도 영향을 미칠 수 있다.

7. 임신과 산욕기(Pregnancy and Postpartum)

임신 기간동안 여성은 전체 체 부피(total body volume), 단백질 결합, 제거율이 증가하게 되어 약력학이 변화하게 된다. 첫 trimester 동안 기분 안정제 중 carbamazepine과 valproic acid는 신경관결손(neural tube defect)의 위험때문에 권장되지 않는다. Lithium이 보다 선호되지만 기형을 유발할 수 있다. 약물을 처방할 때는 태아에게서 Ebtein 's anomaly가 발생할 때의 위험도와 환자의 조울증 증상의 악화의 측면이 주의깊게 평가되어야 할 것이다. 만일 lithium이 사용된다면 농도를 측정하고 신기능도 평가되어야 한다. 두번째, 세번째 trimester 동안 lithium, carbamazepine, valproic acid와 같은 기분 안정제는 사용될 수가 있다. 임신 말기에는 체지방의 증가로 인해 분포용적(volume of distribution)이 증가하고 혈청 부피와 전체 수분양이 증가한다.[30] 이렇게 volume of distribution이 증가하면 기분안정제는 보다 긴 반감기를 가진다.

간 대사 또한 임신에 의해 영향을 받는다. 높은 estrogen과 progesterone 농도는 CYP3A4를 촉진시키며 CYP1A2를 억제한다. 예를 들면 carbamazepine 대사는 임신 중 감소되며 카페인(CYP1A2) 농도는 증가하는 것으로 알려져 있다.[31]

lithium의 신 제거율은 임신동안 30~50% 정도 증가하며[32] 출산 후엔 이전 상태로 돌아온다. 결국 이 기간 동안 용량과 혈장 농도는 조심스럽게 조절하여야 하는데 lithium의 경우 임신 기간동안 농도가 낮아지기에 투여 용량을 올릴 필요가 있다. 출산과 함께 산모는 많은 수분 손실이 있으며 모성 lithium 농도는 급격하게 증가할 수 있다. 그렇기에 태아에게 lithium 독성을 방지하기 위해서는 출산 전 lithium 용량을 50% 정도 감소시켜야 한다.

임신 중 항우울제의 사용 중 TCA의 경우 임신 후반기 동안에는 증상을 조절하고 적절한 혈청 농도를 유지하기 위해서는 투여 용량을 높일 필요가 있다. 주요 우울증을 가진 8명의 임산부를 대상으로 TCA의 필요량을 조사한 결과 임신하지 않은 경우와 비교하면 1.3~2.0배의 용량이 필요하였고 평균 1.6배가 증가되었다.[33] 현재 SSRI와 SNRI에 대해서는 밝혀진 바가 없다.

8. 생리주기(Menstrual Cycle)

estrogen과 progesterone의 주기적인 변화는 생리전 증후군 (premenstrual syndrome)과 PMDD의 경우에서 보듯이 기분에 영향을 주는 것으로 생각되어 왔다. 대략 60%의 여성은 estrogen 농도가 떨어지는 생리 시작 전 3~4일 전에 기분 또는 인지 증상을 보인다.[34] 배란 전과 같이 etradiol 농도가 최고조에 달하는 때 혈청 serotonin 농도 또한 증가한다.[35] 이러한 현상은 고용량 또는 그 기간동안만 일시적으로 fluoxetine, citalopram, sertraline과 같은 SSRI를 사용하는 근거를 제시한다.[28] 이와 같이 다른 우울장애나 불안장애와는 달리 간헐적인 치료에 반응을 보인다는 것은 이러한 증상이 에스트로겐 의존적이라는 것을 시사한다.

9. 경구용 피임제

estrogen과 progesterone은 특정 isoenzyme에 영향

을 미칠 수 있으나 그들 자체가 기질로도 작용한다. 예를 들면 CYP3A4의 유도했을 경우 경구용 피임제가 효과가 줄어든다. St John 's wort와 같은 약물은 CYP3A4의 활성을 유도하여[36] 피임제의 실패를 야기하기도 한다. 또한 처방없이 살 수 있는 cimetidine과 같은 약물도 상당한 CYP3A4의 억제자이다. carbamazepine, topiramate와 같은 약물 또한 CYP3A4의 작용을 유도한다. topiramate는 ethynyl estradiol의 제거율을 증가시키고 이러한 항경련제는 피임약의 실패를 야기할 수 있다.[36] Valproate sodium, gabapentin, lamotrigine, vigabatrin과 같은 항경련제는 기분 안정제로도 작용을 하며 역시 경구용 피임제의 제거율을 증가시킨다.[36]

결 론

최근 맞춤 처방의 개념이 확산되면서 같은 진단명일지라도 보다 예민하게 개개인의 특성에 맞추어 약물을 처방하는 움직임이 일고 있다. 즉 개개인의 약동학적인 차이나 약력학적인 차이에 따라 적절한 약물을 선택하고 적절한 용량을 처방하면 보다 효과적인 치료반응을 보일 것이다. 그 경우 성은 가장 먼저 고려되어야 할 요소일 것이다. 본 고찰에서 살펴본 것처럼 정신과적 약물의 작용과 대사와 관련된 영역에서의 성에 따라 상당한 차이가 존재함을 확인할 수 있었다. 이는 남녀의 성에 따라 서로 다른 치료 용량, 효과와 독성를 가질 수 있음을 시사한다. 하지만 아직까지는 실제 임상에서 어떻게 적용되는지에 대해서는 밝혀진 바가 적다. 최근에 들어서야 여성을 대상으로 한 약물 연구가 시행되고 있으며 이는 앞으로도 계속 진행되어야 할 것이다

중심 단어 : 성(qender) · 정신작용제 대사(psychotropic metabolism).

참고문헌

1) Council on Ethical and Judical Affairs of the American Medical Association. Gender disparities in clinical decision making. *JAMA 1991;26:562-559.*
2) Toran-Allerand CD. *On the genesis of sexual differentiation of the general nervous system: Morphogenetic consequences of steroidal exposure and possible role of alpha-fetoprotein. Prog Brain Res 1984;61:63c-98.*
3) Greenblatt DJ, Sellars EM, Shader RI. *Drug therapy: drug disposition in old age. N Engl J Med 1982;306(18):1081-1088.*
4) Datz FL, Christian PE, Moore J. *Gender differences in gastric empting. Necl Med 1987;28:1204-1207.*
5) Kando JC, Yonkers KA, Cole JO. *Gender as a risk factor for adverse events to medications. Drugs 1995;50:1-6.*
6) Kolars JC, Awni WM, Merion RM, Watking PB. *First-pass metabolism of cyclosporin by the gut. Lancet 1991;338:1488-1490.*
7) Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. *Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Drugs 1995;50:222-239.*
8) Kashuba AD, Nafziger AN. *Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. Clin Pharmacokinet 1998;34:203-218.*
9) Verbeeck RK, Carkinal JA, Wallace SM. *Effect of age and sex on the plasma binding of acidic and basic drugs. Eur J Clin Pharmacol 1984;27:91-97.*
10) Wilson K. *Sex-related differences in drug disposition in man. Clin Pharmacokinet 1984;9:189-202.*
11) Rowland M, Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics. Philadelphia: Lea & Febiger;1989.*
12) Yukawa E, Mine H, Higuchi S, Aoyama T. *Digoxin population pharmacokinetics from routine clinical data: role of patient characteristics for estimating dosing regimens. J pharm Pharmacol 1992;44:761-765.*
13) Richelson E. *Pharmachokinetic interactions of antidepressants. J Clin Psychiatry 1998;59(suppl 10):22-26.*
14) Waxman DJ. *Interactions of hepatic cytochrome P-450 with steroid hormones: Regioselectivity and stereospecificity of steroid metabolism hormonal regulation of rat P-450 enzyme expression. Biochem Pharmacol 1988;37:71-84.*
15) Nemeroff CB, DeVane CL, Pollock BG. *Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. Am J Psychiatry 1996;153(3):311-320.*
16) Barbhaiya RH, Buch AB, Greene DS. *A study of the effect of age and gender on the pharmacokinetics of nefazodone after single and multiple dose. J Clin Psychopharmacol 1996;16(1):19-25.*
17) Tsunone SM, Harris RZ, Mroczkowski PJ, Benet LZ. *Preliminary evlauation of progestins as inducers of cytochrome P450 3A4 activity in postmenopausal women. J Clin Pharmacol 1998;38:1137-1143.*
18) Pollock BG, Perel JM, Altieri L, Kirshner M, Fasiczka AL, Houck PR, *et al. Debrisoquine hydroxylation phenotyping in geriatirc psychopharmacology. Psychopharmacol Bull 1992;28(2):163-168.*
19) Lambert GH, Kotake AN, Schoeller D. *The CO2 breath tests as monitors of the cytochrome P450 dependent mixed function oxygenase system. In: Developmental Pharmacology, MacLeod SM, Okey AB, Spielberg SP editions. New York: A.R.Liss;1996. p.119-145.*
20) Bruguerolle B, Toumi M, Faraj F, Vervloet D, Razzouk H. *Influence of the menstrual cycle on theophylline pharmacokinetics in asthmatics. Eur J Clin Pharmacol 1990;39(1):59-61.*
21) Lane JD, Steege JF, Rupp SL, Kuhn CM. *Menstrual cycle effects on caffein in the human female. Eur J Clin Pharmacol 1992;43(5):543-546.*
22) Pollock BG, Wylie M, Stack JA, Sorisio DA, Thompson DS, Kirshner MA, *et al. Inhibition of caffeine metabolism by estrogen replacement therapy in postmenopausal women. J Clin Pharmacol 1999;39(9):936-940.*
23) Hartter S, Wetzel H, Hammes E, Hiemke C. *Inhibition of antidepressant demethylation and hydroxylation by fluvoxamine in depressed patients. Psychopharmacology (Berl) 1993;110(3):302-308.*
24) Laine K, Palovaara S, Tapanainen P, Manninen P. *Plasma tacrine concentrations are significantly increased by concomitant hormone replacement therapy. Clin Pharmacol Ther 1999;66(6):602-608.*

25) Llerena A, Cobaleda J, Martinez C, Benitez J. *Interethnic differences in drug metabolism: influence of genetic and environmental factors on debrisoquine hydroxylation phenotype. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1996;21(2):129-138.*
26) Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B, Weiling J, Wilffert B, de Leij LF, *et al. CYP2D6 and CYP2C19 activity in a large population of Dutch healthy volunteers: indications for oral contraceptive-related gender differences. Eur J Clin Pharmacol 1999;55(3):177-184.*
27) Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS, Shader RI. *Diazepam disposition determinants. Clin Pharmacol Ther 1980;27:301-312.*
28) Hallbeich U, Smoller JW. *Intermittent luteal phase sertraline treatment of dysphoric premenstual syndrome. J Clin Psychiatry 1997;58(9):399-402.*
29) Turrone P,Seeman MV, Silvestri S. *Estrogen receptor activiation and tardive dyskinesia. Can J Psychiatry 1998;38:1137-1143.*
30) Stowe ZN, Strader JR Jr, Nemeroff CB. *Psychopharmacology during pregnancy and lactation. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology, Washington, D.C.: American Psychiatric Press; 1998. p.980.*
31) Aldridge A, Bailey J, Neims AH. *The disposition of caffein during and after pregnancy. Semin Perinatal 1981;5(4):310-314.*
32) Weinstein MR. *Lithium treatment of women during pregnancy and in the post-delivery period. In: Handbook of Lithium therapy, Johnson FN, editors. Baltimore: University Park*
33) Wisner KL, Perel JM, Wheeler SB. *Tricyclic dose requirements across pregnancy. Am J Psychiatry 1993;150(10):1541-1542, Press;1980.*
34) Demers LM. *Premenstrual, postpartum and menopausal mood disorders. Baltimore: Urban and Schwarzenberg;1989.*
35) Hindberg I, Naesh O. *Serotonin concentrations in plasma and variations during the menstrual cycle. Clin Chem 1992;38(10): 2087-2089.*
36) Shader RI, Oesterheld JR. *Contraceptive effectiveness: cytochromes and induction. J Clin Psychopharmacol 2000;33:229-231.*